

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: EVOLUÇÃO DOS DOENTES TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS

Inês de Melo Silva Almeida¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
Correio eletrónico: inesdemelo88@gmail.com

Resumo

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo avaliar a evolução dos doentes com colangite esclerosante primária transplantados no CHUC (Centro Hospitalar Universitário de Coimbra). Avaliar-se-ão a frequência e o tipo de complicações biliares, o curso da doença inflamatória crónica do intestino procurando verificar se têm sido efetuados os controlos geralmente recomendados, a sobrevida global e a qualidade de vida que os doentes mantêm.

Métodos: A amostra estudada é constituída por 17 doentes transplantados hepáticos por colangite esclerosante primária identificados entre 1993 e 2012. A informação de cada doente foi obtida através do processo único, do processo da consulta de transplantação hepática, de contato telefónico e pessoal. A sobrevida foi analisada de acordo com o modelo de regressão de Cox, o método Kaplan-Meier e avaliada através do teste log-rank.

Resultados: Oito doentes apresentavam doença inflamatória crónica concomitante. A sépsis foi causa de morte em 2 doentes. O carcinoma hepatocelular foi encontrado num doente.

Conclusões: A sobrevida 1 ano após transplante aproxima-se dos 88%. Apesar deste fato, as complicações biliares são mais frequentes neste grupo de doentes comparando com outras indicações para transplante. A idade à data do transplante é um preditor de sobrevida. Os doentes com doença inflamatória crónica intestinal associada devem ter uma vigilância regular com elevada suspeição de displasia/neoplasia.

Palavras-chave: Colangite esclerosante primária, transplante hepático, complicações pós-transplante, doença inflamatória crónica intestinal, sobrevida.

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Introdução | 3 |
| 2. Objetivo | 4 |
| 3. Materiais e Métodos | 4 |
| 4. Resultados | 5 |
| 4.1. <i>Características dos doentes e associação a DIC</i> | 5 |
| 4.2. <i>Estudo colangiográfico pré-transplante</i> | 5 |
| 4.3. <i>Achados histológicos</i> | 6 |
| 4.4. <i>Transplantação hepática</i> | 6 |
| 4.5. <i>Valores analíticos e diálise</i> | 6 |
| 4.6. <i>Rejeição do enxerto</i> | 7 |
| 4.7. <i>Complicações vasculares, biliares e infeção</i> | 7 |
| 4.8. <i>Associação entre DIC e CEP</i> | 8 |
| 4.9. <i>Valores analíticos de rotina</i> | 9 |
| 4.10. <i>Terapêutica instituída</i> | 10 |
| 4.11. <i>Re-transplante</i> | 10 |
| 4.12. <i>Mortalidade e sobrevida global</i> | 10 |
| 5. Discussão e Conclusões | 13 |
| 5.1. <i>Discussão</i> | 13 |
| 5.2. <i>Conclusões</i> | 16 |
| 6. Agradecimentos | 16 |
| 7. Bibliografia | 17 |

1. Introdução

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática crónica de etiologia desconhecida caracterizada por destruição inflamatória e fibrose dos ductos biliares intrahepáticos e/ou extrahepáticos.¹

A evolução da doença é imprevisível, variando de indivíduo para indivíduo. Trata-se de uma doença frequentemente progressiva¹, que reduz a sobrevida destes doentes devido à fibrose progressiva dos ductos hepáticos², resultando em cirrose biliar¹, colangiocarcinoma³, e por fim, em falência hepática⁴. Em todo o caso, o tempo que medeia entre o aparecimento das primeiras anomalias bioquímicas e o desenlace fatal não ultrapassa geralmente os vinte anos. Esta circunstância faz com que quase todos os doentes afetados por esta patologia sejam confrontados com a necessidade de se submeterem a uma transplantação hepática.

Uma vez que atualmente não está estabelecido um tratamento médico eficaz, o transplante hepático (TH) surge como a única alternativa de tratamento a longo prazo para doentes com CEP no último estadio da doença¹. Esta doença, mais frequente no sexo masculino⁵, inicia-se geralmente em fases precoces da vida, o que qualifica quase todos os doentes para a intervenção citada. Apesar da transplantação hepática ser considerada a única terapêutica definitiva para estes doentes pode haver recorrência da doença no enxerto, existindo estudos que mostram 5 a 15% de incidência em follow-up realizados a longo prazo⁵.

As medidas farmacológicas estão direcionadas exclusivamente para a melhoria sintomática associada à progressão da obstrução biliar, incluindo a colangite bacteriana e o prurido⁵.

A CEP associa-se, em mais de 70% dos doentes⁵, a doença inflamatória crónica do intestino (DIC), quase sempre uma colite ulcerosa de compromisso total. Esta associação entre as duas doenças implica, frequentemente, uma terapêutica combinada de ambas as patologias³. Alguns estudos defendem que os doentes com CEP propendem ao desenvolvimento de carcinomas coloretais subsistindo o risco depois da transplantação. Contudo, ainda não está

demonstrado que a imunossupressão pós-transplante aumente este risco, existindo controvérsia quanto ao aumento das neoplasias coloretais em todos os doentes transplantados².

Apesar de poder ocorrer carcinoma hepatocelular, as neoplasias específicas de CEP em estadio cirrótico são o colangiocarcinoma e, menos frequentemente, o carcinoma da vesícula biliar¹. Sob este aspeto, a CEP deverá ser considerada como uma doença pré-maligna da árvore biliar¹. O diagnóstico de colangiocarcinoma (exceto para tumores acidentais) é usualmente considerado como contra-indicação ao transplante hepático¹.

2. Objetivo

Este trabalho tem como objetivo avaliar a evolução dos doentes com colangite esclerosante primária transplantados no CHUC (Centro Hospitalar Universitário de Coimbra). Avaliar-se-ão a frequência e o tipo de complicações biliares, o curso da doença inflamatória crónica do intestino procurando verificar se têm sido efetuados os controlos geralmente recomendados, a sobrevida global e a qualidade de vida que os doentes mantêm.

3. Materiais e Métodos

Foram incluídos 17 doentes transplantados hepáticos por CEP identificados entre 1993 e 2012, com idades compreendidas entre os 16 e os 60 anos de idade à data do transplante. Os critérios de inclusão consistem na transplantação hepática em indivíduos com diagnóstico prévio de CEP baseado nos critérios clínicos, bioquímicos e colangiográficos. O estadio histológico da CEP ou dados sobre testes de função hepática não foram incluídos no presente estudo.

Os dados foram recolhidos dos processos únicos de cada doente, do processo da consulta externa de transplantação hepática e por contacto pessoal ou telefónico com o doente.

As variáveis foram comparadas com recurso ao teste chi quadrado de Pearson. Um valor $P < 0.05$ foi considerado significativo. A sobrevida foi analisada de acordo com o modelo de regressão de Cox, o método Kaplan-Meier e avaliada através do teste log-rank. A análise estatística foi realizada utilizando SPSS (IBM SPSS Statistics 20).

4. Resultados

4.1. Características dos doentes e associação a DIC

Foram identificados 17 doentes com diagnóstico de CEP submetidos a transplante hepático. Nove doentes pertenciam ao sexo feminino e a idade média à data da transplantação foi de 36 anos (desvio padrão de 14). Oito doentes tinham DIC concomitante, 7 doentes com diagnóstico de colite ulcerosa e um com doença de Crohn. A DIC estava presente no mesmo número de homens (4/8) e mulheres (4/8). Oito doentes apresentavam grupo sanguíneo A e 9 doentes apresentavam grupo sanguíneo 0. Quatro doentes tinham diagnóstico de hepatite B e um doente tinha hepatite C.

4.2. Estudo colangiográfico pré-transplante

Quinze doentes realizaram colangiografia pré-transplante, 6 doentes realizaram CPRE, 9 realizaram CPRM e CPRE. Nos doentes avaliados 3 tinham estenose dominante, 2 realizaram dilatação, 2 colocaram prótese, nenhum tinha suspeita de colangiocarcinoma.

4.3. Achados histológicos

Foi detetada cirrose em 5 doentes, num doente foi detetado hepatocarcinoma, em nenhum caso foi detetado colangiocarcinoma.

4.4. Transplantação hepática

Catorze doentes realizaram transplante único, os restantes necessitaram de re-transplante. Sete doentes foram transplantados devido a prurido, 2 devido a insuficiência hepática e 1 devido a hemorragia intratável.

O tempo de isquemia fria variou entre 180 e 670 minutos, com uma média de 399. Foi realizada coledocostomia em 3 doentes, coledocojunostomia em 7 doentes e hepatojunostomia em 7 doentes. Foi colocado Kehr em 5 doentes.

4.5. Valores analíticos e diálise

Os valores analíticos mais elevados durante a primeira semana pós-transplante e respetiva média estão apresentados na Tabela 1. Dois doentes foram submetidos a diálise após o transplante.

Tabela 1

Valores analíticos mais elevados durante a primeira semana pós-transplante e respetiva média.

| Prova hepática | Valor mais elevado na primeira semana | | Média |
|----------------|---------------------------------------|--------|--------|
| | Mínimo | Máximo | |
| ALT (U/l) | 371 | 2010 | 1262.8 |
| AST (U/l) | 515 | 3339 | 1862.9 |
| GGT (U/l) | 125 | 885 | 434.3 |
| FA (U/l) | 78 | 480 | 270 |
| BT(mg/dl) | 5.2 | 25.8 | 13.4 |

4.6. Rejeição do enxerto

Doze doentes desenvolveram rejeição celular aguda (RCA). Três doentes tiveram uma RCA ligeira; um doente teve duas RCA ligeiras; um doente teve uma RCA ligeira e uma moderada; um doente teve duas RCA ligeiras e uma moderada; um doente teve 2 RCA ligeiras e 2 moderadas; um doente teve uma RCA ligeira, uma moderada e uma severa; um doente teve 3 RCA ligeiras e uma severa; um doente teve uma RCA moderada e dois doentes tiveram uma RCA severa. Em nenhum dos casos há registo de tratamento com OKT3.

Quatro doentes desenvolveram rejeição crónica. Não há registo de tratamento com ATG.

4.7. Complicações vasculares, biliares e infeção

Três doentes tiveram complicações vasculares pós-transplante. Um doente teve trombose da artéria hepática e dois doentes tiveram trombose da veia porta.

Oito doentes tiveram complicações biliares. Quatro doentes tiveram estenose biliar; 1 teve estenose e fuga; 1 teve estenose biliar, fuga e problemas relacionados com a prótese; 1 necessitou de remoção do Kehr; 1 necessitou de remoção do Kehr e teve problemas relacionados com a prótese.

Um em 3 doentes com coledococostomia, 3 em 7 doentes com coledocojejunostomia e 4 em 7 doentes com hepatojejunostomia tiveram complicações biliares. No entanto, não se verificou associação entre o tipo de anastomose e a existência ou não de complicações biliares ($P = 0.351$).

Onze doentes desenvolveram infeção bacteriana. Em 3 doentes houve infeção na incisão, em 3 houve peritonite, um doente desenvolveu abscesso intrahepático, ocorreu colangite em 5 doentes, infeção respiratória em 3, infeção urinária em 7, bacteriémia em 6 e diarreia num doente. Foram isoladas *escherichia coli* (30%), *enterococcus faecalis* (9%), *staphylococcus epidermidis* (9%), *enterococcus faecium* (9%), *pseudomonas aeruginosa* (8%),

staphylococcus aureus (8%), *klebsiella* (4%), *staphylococcus hominis* (3%), *citrobacter freundii* (1%), *proteus mirabilis* (1%), *bacteroides laccase* (1%), *bacteroides distasonis* (1%), *hafnia alvei* (1%), *pneumocystis carinii* (1%), *streptococcus mitis* (1%), *streptococcus agalactiae* (1%) e *streptococcus milleri* (1%). Quatro doentes tiveram infecção por *citomegalovirus*. Quatro doentes desenvolveram infecção fúngica, isolando-se em todos os casos *candida albicans*.

4.8. Associação entre DIC e CEP

O diagnóstico de DIC precedeu o diagnóstico da CEP em 3 doentes, foi simultâneo noutros 3 e foi feito após diagnóstico de CEP num doente. Três dos oito doentes com DIC foram medicados com aminossalicilatos; 3 foram medicados com aminossalicilatos e prednisona; 2 foram medicados com aminossalicilatos, prednisona e azatioprina.

Nove dos 17 doentes fizeram pesquisa de displasia coloretal com colonoscopia e biópsia pós-transplantação, que foi negativa. Quatro doentes tiveram internamentos devido à DIC. As colonoscopias efetuadas por doente variaram num número de 1 a 7, sendo que um doente faz colonoscopias anualmente. Nenhum doente necessitou de colectomia pós-transplante. Doze doentes realizaram colonoscopia com biópsia para excluir presença de DIC e displasia/neoplasia.

Existem dados de dois doentes com 4 e 6 deposições diárias. Quatro doentes têm registo de presença de sangue nas fezes.

A análise da influência da DIC na sobrevida dos doentes foi negativa ($P = 0.247$). A sobrevida média dos doentes sem DIC concomitante é de aproximadamente 15 anos (intervalo de confiança entre 12 e 19 anos) e a sobrevida média dos doentes com CEP associada a DIC é de 12 anos (intervalo de confiança entre 7 e 16 anos). A Fig. 1 mostra a curva de Kaplan-Meier relativa a esta análise.

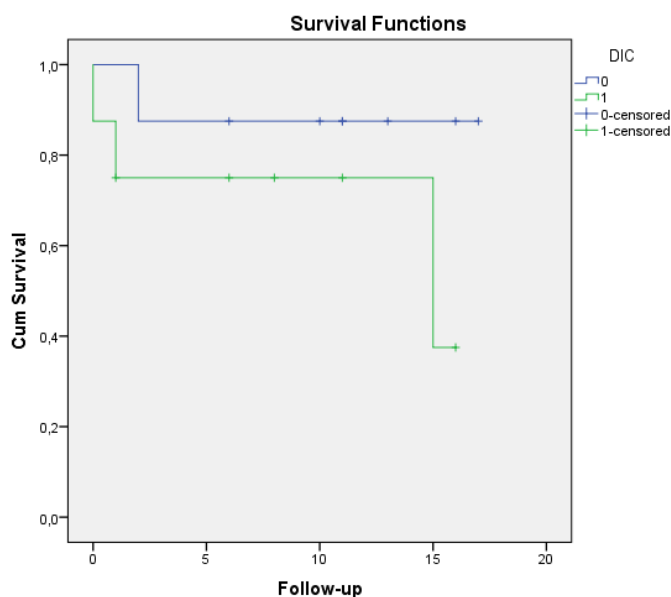


Fig. 1. Sobrevida dos doentes com e sem DIC concomitante após transplantação hepática. 0: doentes sem DIC; 1: doentes com DIC.

4.9. Valores analíticos de rotina

Os valores analíticos de rotina estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2

Valores analíticos de rotina pós-transplante e respetiva média.

| Valores | Valor mais elevado na primeira semana | | Média |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|
| | Mínimo | Máximo | |
| Hb (g/dl) | 10.2 (M); 8.6 (F) | 16.1 (M); 13.7 (F) | 13.7 (M); 11.5 (F) |
| Eritrócitos (T/L) | 3.14 | 9.4 | 4.6 |
| Plaquetas ($\times 10^9/l$) | 68 | 364 | 434.3 |
| Creatinina (mg/dl) | 0.4 | 4.27 | 1.16 |
| Glicémia (mg/dl) | 73 | 155 | 92 |
| TP (s) | 11.6 | 18.8 | 14.4 |
| Albumina (g/dl) | 25 | 48 | 38 |

| | | | |
|-------------------|----|-----|-----|
| ALT (U/l) | 12 | 159 | 67 |
| AST (U/l) | 17 | 181 | 74 |
| GGT (U/l) | 18 | 371 | 173 |
| FA (U/l) | 53 | 793 | 221 |
| BT (mg/dl) | 4 | 19 | 14 |

4.10. Terapêutica instituída

O ácido ursodesoxicólico e a prednisona foram administrados a 15 doentes, a ciclosporina a 10, o tacrolimus a 8, o micofenolato mofetil e os aminossalicilatos a 6, a azatioprina a 5 e o sirolimus a 1 doente.

4.11. Re-transplante

Três doentes necessitaram de re-transplante. Um dos quais devido a rejeição celular aguda e outro devido a múltiplos internamentos por infeção.

4.12. Mortalidade e sobrevida global

Cinco doentes estão falecidos no fim do estudo. Um doente faleceu por síndrome de reperfusão e dois doentes faleceram devido a choque séptico.

As taxas de sobrevida dos doentes podem ser analisadas na Fig. 2. A sobrevida aos 1, 2 e 4 anos foi de 88%, 82% e 76%, respetivamente.

O tempo de sobrevida dos doentes aumentou ao longo do estudo (Fig.3) e foi maior entre os doentes mais jovens (<40 anos) comparativamente com os doentes mais velhos (>40 anos) à data do transplante (Fig. 4). Daqui se conclui que a idade do recetor constitui um preditor de sobrevida após o transplante hepático ($P=0.006$), enquanto que o ano em que foi realizado o transplante não se define como um preditor de sobrevida ($P=0.351$).

Foi utilizado o modelo de regressão de Cox para avaliar se o sexo, o grupo sanguíneo, a presença de DIC, a dilatação prévia, a prótese prévia, o tempo de isquemia fria e as características do dador, influenciavam a sobrevida do doente transplantado hepático por CEP. O resultado foi negativo ($P>0.05$) para todas as variáveis, indicando que nenhuma diminui a sobrevida global do doente.

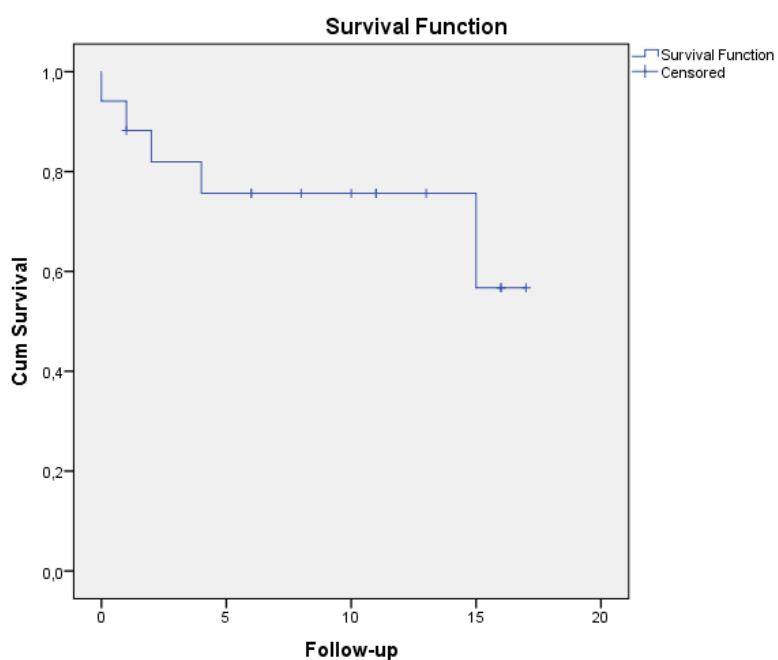


Fig. 2. Sobrevida global dos doentes com CEP após transplantação hepática.

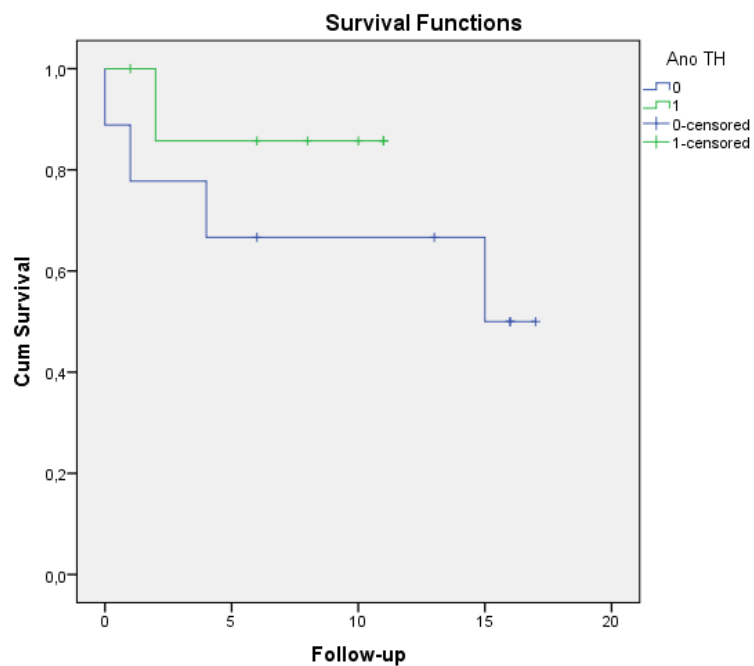


Fig. 3. Sobrevida dos doentes com CEP após transplantação hepática. Diferenças entre o ano da transplantação hepática (TH). 0: 1993 a 1999; 1: 2000 a 2011.

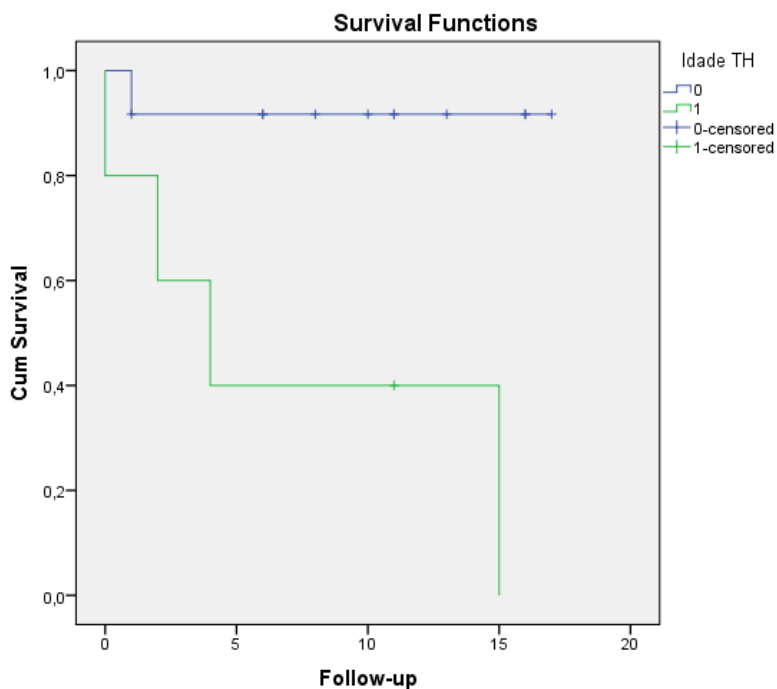


Fig. 4. Sobrevida dos doentes com CEP após transplantação hepática. Diferenças entre doentes com idade superior ou inferior a 40 anos no momento do transplante. 0: < 40 ano; 1: > a 40 anos.

5. Discussão e Conclusões

5.1. Discussão

Quanto às características dos doentes, apesar de estudos relatarem maior prevalência de CEP no sexo masculino em relação ao feminino⁶, o resultado obtido neste estudo revelou uma incidência maior no sexo feminino, o que se poderá dever ao facto do estudo ser feito numa população de doentes com CEP transplantados hepáticos, ao contrário dos estudos realizados com base numa amostra de doentes com CEP independentemente de terem sido submetidos a transplantação hepática ou não.

A forte associação previamente conhecida entre a CEP e a DIC foi confirmada neste estudo, havendo uma associação das duas doenças em 8 dos 17 doentes, essencialmente à custa da colite ulcerosa (7/8). Todos os doentes com DIC conhecida foram seguidos com colonoscopia e biópsia, porém só num caso há referência a colonoscopias anuais que é, de facto, o seguimento a preconizar⁸. Ho *et al.* enfatiza a importância de uma elevada suspeição clínica de neoplasia durante o seguimento destes doentes. Apesar de existirem estudos que relatam a forte associação de CEP e DIC com displasia intestinal e carcinoma coloretal, este estudo não revelou nenhum doente com alterações histológicas. Não houve registo de colectomia pós-transplante, uma vez que não existiam indicações para este procedimento, nomeadamente a presença de adenocarcinoma ou displasia coloretal⁸. A terapêutica da DIC consistiu essencialmente em acetilsalicilatos (6 doentes) e em prednisona (5 doentes), o que está de acordo com outros estudos que referem que os corticóides podem desempenhar um papel importante na manutenção da remissão da colite ulcerosa após o transplante⁸. Estudos relatam ainda que a baixa eficácia da azatioprina pode dever-se, eventualmente, ao uso de uma dose subterapêutica no tratamento dos doentes pós-transplante⁸.

A maioria dos doentes foi diagnosticada com DIC antes ou em simultâneo com o diagnóstico de CEP. Contudo, um doente desenvolveu DIC após o transplante hepático. Noutros estudos,

o diagnóstico de DIC após o transplante ocorreu numa percentagem muito superior de casos^{2 9}
¹⁰. Estes resultados enfatizam a importância do follow-up e podem ainda sugerir uma avaliação através de colonoscopia e biópsia periódicas após transplantação hepática por CEP nos doentes sem DIC conhecida, com eventual benefício na deteção da doença subclínica^{2 11}. Os doentes com CEP provavelmente terão um risco de vir a desenvolver displasia/neoplasia coloretal superior ao obtido neste estudo, uma vez que foram selecionados apenas doentes com CEP submetidos a transplante hepático. Os doentes que desenvolveram carcinoma coloretal precocemente podem não ter sido considerados candidatos a transplante hepático. Em alternativa, estes doentes com carcinoma coloretal poderão ter falecido da sua doença antes de terem critérios para transplante hepático por CEP².

O transplante hepático ortotópico continua a ser a única opção curativa em doentes com CEP avançada, resultando em prolongamento da vida dos doentes em estadio terminal¹². Apesar deste facto, as complicações biliares são mais frequentes neste grupo de doentes comparando com outras indicações para transplante, contribuindo como uma causa major de morbilidade¹³. Neste estudo as complicações biliares alcançaram uma frequência de 47%, o que vai de encontro aos resultados obtidos noutros estudos relacionados com este tema¹³. Embora alguns estudos demonstrem que a incidência de estenoses é influenciada pela duração da isquemia fria¹³, este estudo não obteve o mesmo resultado.

No presente estudo, a sobrevida aos 1, 2 e 4 anos foi de 88%, 82% e 76%, respetivamente. Existem estudos que encontraram preditores de sobrevida independentes que não se verificaram neste estudo ($P > 0.05$), tais como, o ano da realização do transplante hepático⁷, a estenose biliar dominante prévia, a DIC, os achados colangiográficos¹². Esses estudos consideraram ainda outros preditores de sobrevida à data do transplante que não foram analisados neste estudo, tais como, a cirurgia hepatobiliar prévia, o score MELD⁷, a anemia, a trombocitopenia, a diminuição do tempo de Quick e da albumina, o aumento da AST, da BT e

da creatinina, a esplenomegalia, a hepatomegalia, a história de hemorragia visceral, o estadio histológico¹². Este estudo encontrou associação entre a sobrevida e a idade do recetor ($P = 0.006$), que está de acordo com o estudo de B. Brandsaeter *et al* e Ghobrial *et al*, enquanto que o estudo de Birmingham defende que não há diferença estatisticamente significativa nos doentes ou nos enxertos em doentes com mais de 60 anos comparando com recetores mais jovens. Tal resultado pode ser atribuído a uma seleção mais rigorosa em relação a doentes mais idosos. Apesar destes achados, B. Brandsaeter *et al* não recomenda o transplante hepático em doentes jovens, uma vez que poderão viver vários anos sem a necessidade de serem submetidos a um procedimento tão perigoso e invasivo⁷.

Apesar do estudo não ter mostrado existência de influência do ano de transplantação na sobrevida, o gráfico de Kaplan-Meier (Fig.2) mostra um aumento da sobrevida nos 8 doentes transplantados entre o ano de 2000 a 2012 em comparação com os 9 doentes transplantados entre 1993 e 1999, o que pode estar associado ao avanço nas técnicas cirúrgicas, ao aperfeiçoamento dos regimes imunossupressores e à melhoria da vigilância dos doentes na deteção e tratamento de complicações⁷.

Os doentes receberam ácido ursodesoxicólico (15/17) por rotina, apesar de não se saber ao certo qual o seu papel no decurso da CEP¹². O presente estudo não analisou este fator, permanecendo por definir a importância deste medicamento no decurso da doença.

Uma das limitações deste estudo consiste no reduzido número de doentes que constitui a amostra. De facto, a CEP é uma doença bastante rara, sendo que o estudo selecionou exclusivamente doentes com CEP submetidos a transplante hepático no CHUC (Centro Hospitalar Universitário de Coimbra).

5.2. Conclusões

A sobrevida 1 ano após o transplante hepático nos doentes com CEP aproxima-se dos 88% e 57% dos doentes estão vivos 15 anos após o transplante. Conclui-se, portanto, que o transplante hepático oferece uma sobrevida a longo termo excelente para os doentes que não têm outra terapêutica alternativa⁷.

Apesar deste aumento inegável na sobrevida, fica por definir a melhoria da qualidade de vida destes doentes. Não nos podemos esquecer que a terapêutica imunossupressora vai facilitar o surgimento de infeções oportunistas com internamentos hospitalares frequentes. Existe ainda o contraponto decorrente da associação de outras doenças ao quadro de CEP, nomeadamente depressão, osteoporose, doença intestinal crónica, entre outras, que limitam o dia-a-dia do doente e que obrigam, no seu conjunto, a uma vigilância regular e reforçada que condiciona a vida destes doentes.

6. Agradecimentos

Vários foram os intervenientes que colaboraram direta e indiretamente na elaboração deste artigo científico, os quais merecem o meu reconhecimento e gratidão.

Ao meu orientador, Professor Doutor Luis Filipe Furtado Soares Tomé, agradeço o trabalho e tempo despendido ao longo da realização deste artigo, assim como pelos comentários e sugestões.

Quero deixar o meu agradecimento à Doutora Bárbara Oliveiros pela disponibilidade e ajuda no tratamento dos dados estatísticos.

Finalmente, e com especial carinho, deixo o meu agradecimento aos meus avós, pais, irmã, e Bruno Agria, pelo apoio incondicional, incentivo e motivação imprescindíveis para a concretização deste artigo.

É a todos que dedico este trabalho.

7. Referências bibliográficas

1. Olivier Chazouillères. Primary sclerosing cholangitis and biliary malignancy: a glimmer of hope? *Journal of Hepatology* 2004; 857-859.
2. A. R. MacLean, M. D., L. Lilly, M. D., Z. Cohen, M. D., B. O'Connor, B. Sc., R. S. McLeod, M. D.. Outcome of Patients Undergoing Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1221-1226
3. Clifford S. Cho, Merrill T. Dayton, Jon S. Thompson, Walter A. Koltun, Charles P. Heise, Bruce A. Harms. Proctocolectomy–Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis: A Multi-institutional Analysis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1221–1226.
4. Luis Benavente-Chenhalls, M.D., Kellie L. Mathis, M.D., Eric J. Dozois, M.D., Robert R. Cima, M.D., John H. Pemberton, M.D., David W. Larson, M.D.. Laparoscopic Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Patients with Chronic Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis: A Case-Matched Study. Published online 2008; 51: 549–553 (2008).
5. William C. Chapman. Primary Sclerosing Cholangitis: Role of Liver Transplantation. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:426–428.
6. Annika Bergquist¹, Anders Ekblom, Rolf Olsson, Dan Kornfeldt, Lars Lööf, Åke Danielsson, Rolf Hultcrantz, Stefan Lindgren, Hanne Prytz, Hanna Sandberg-Gertzén, Sven Almer, Fredrik Granath, Ulrika Broomé. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2002; 321–327.

7. B. Brandsæter, S. Friman, U. Broomé, H. Isoniemi, M. Olausson, L. Bäckman, B. Hansen, E. Schrumpf, A. Oksanen, B.G. Ericzon, K. Höckerstedt, H. Mäkisalo, P. Kirkegaard, K. Bjørø. Outcome Following Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis in the Nordic Countries. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2003; 38:1176-1183.
8. G.T. Ho, A.J. Seddon, G. Therapondos, J. Satsangi, P.C. Hayes. The clinical course of ulcerative colitis after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: further appraisal of immunosuppression post transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 200;17:1379-85.
9. D Kornfelda, A Ekboma, T Ihreb. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41:522-5.
10. Papatheodoridis GV, Hamilton M, Mistry PK, Davidson B, Rolles K, Burroughs AK. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1998;43:639-44.
11. Broomé U, Löfberg R, Lundqvist K, Veress B. Subclinical time span of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1301-5.
12. Jens J. W. Tischendorf , M.D., Hartmut Hecker, Ph.D., Martin Krüger, M.D., Michael P. Manns, M.D., Peter N. Meier M.D.. Characterization, Outcome, and Prognosis in 273 Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: A Single Center Study. *The American Journal of Gastroenterology* 2007; 102:107–114.
13. Schmitz V, Neumann UP, Puhl G, Tran ZV, Neuhaus P, Langrehr JM. Surgical complications and long-term outcome of different biliary reconstructions in liver

transplantation for primary sclerosing cholangitis-choledochoduodenostomy versus choledochojejunostomy. *Am J Transplant* 2006;6:379-85.

14. Rafik M. Ghobrial, MD, PhD, Jeffery Gornbein, DrPH, Randy Steadman, MD, Natale Danino, BS, James F. Markmann, MD, PhD, Curtis Holt, PharmD, Dean Anselmo, MD, Farin Amersi, MD, Pauline Chen, MD, Douglas G. Farmer, MD, Steve Han, MD, Francisco Derazo, MD, Sammy Saab, MD, Leonard I. Goldstein, MD, Sue V. McDiarmid, MD, and Ronald W. Busuttil, MD, PhD. Pretransplant Model to Predict Posttransplant Survival in Liver Transplant Patients. *Ann Surg* 2002; 236: 315–323.
15. C.Y. Ponsioen, MD, PhD. Novel developments in IBD-related sclerosing cholangitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2011; S15–S18.